

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
PRIRODOSLOVNO - MATEMATIČKI FAKULTET  
KEMIJSKI ODSJEK

NIKA GAZDEK

KEMIJSKI SEMINAR 1

**Samoorganizacija aminokiselinskih hidrogelova**

*Self-assembly of an amino acid derivative into an antimicrobial hydrogel biomaterial*

Seminarski rad

Zagreb, Lipanj 2020

## Sadržaj:

1. UVOD .....	1
2. Supramolekulski gelovi .....	2
1.1. Organogelovi .....	4
2.1. Hidrogelovi .....	4
3. Aminokiseline .....	6
3.1. Aminokiselinski gelovi .....	7
3.1.1. N-(4-nitrobenzoil)-Fenilalanin hidrogel .....	8
4. Zaključak .....	13
5. Literatura .....	14

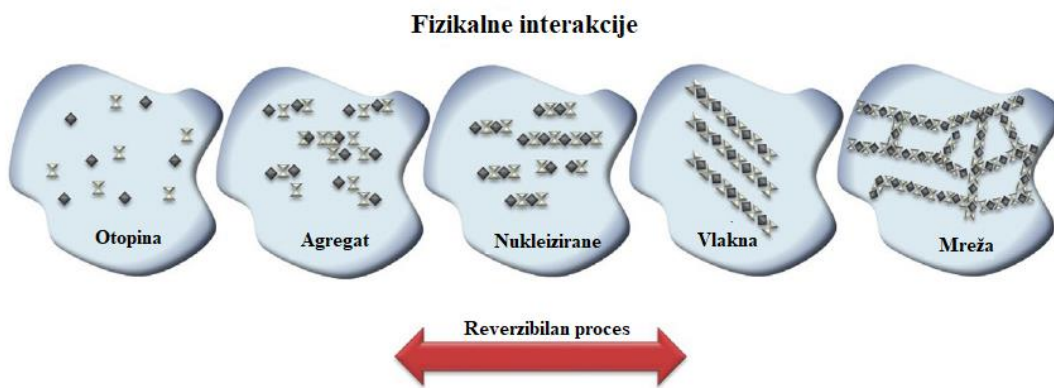
# 1. UVOD

Nanotehnologija koja se temelji na intermolekularnim organizacijama molekula ili atoma privlači veliki broj znanstvenika zbog mogućnosti formiranja različitih struktura i geometrija koje usmjeravaju funkcionalne skupine i sile međuatomskih i međumolekulskih interakcija. Kontroliranje takvih organizacija predstavlja veliki izazov. U takve sustave spadaju supramolekularni gelovi. Supramolekularni gelovi sastoje se od trodimenzionalne mreže koja nastaje samoudruživanjem molekula unutar koje se nalazi zarobljeno otapalo (organsko=organogel ili voda=hidrogel). Strukturna i elektronska kompleksnost ovakvih gelova otvaraju vrata raznim modifikacijama i dobivanju materijala sa reverzibilnim svojstvima. Najveća inspiracija za nove materijale dolazi iz prirode gdje se nastoji oponašati ponašanje prirodnih spojeva zbog čega su osnovne komponente gelova aminokiseline, steroidi, peptidi, alkilni dugački lanci, saharidi, masne kiseline, aromatski fragmenti, organske soli i host-guest sistemi.<sup>1</sup> Gelovi su u svakodnevnoj upotrebi u različitim oblicima. Nalazimo ih u obliku komercijalno dostupnih proizvoda poput sapuna, šampona, zubne paste, gel za kosu i drugih kozmetičkih proizvoda, kao i u dioptrijskim lećama, a velika primjena je i u medicini za ciljanu dostavu lijekova, obnovu tkiva i dr.

U ovom radu obrađen je primjer jednog aminokiselinskog peptida N-(4-nitrobenzoil)-Fenilalanin koji stvara hidrogelove te pokazuje dobra antibakterijska svojstva za liječenje *E.coli*.

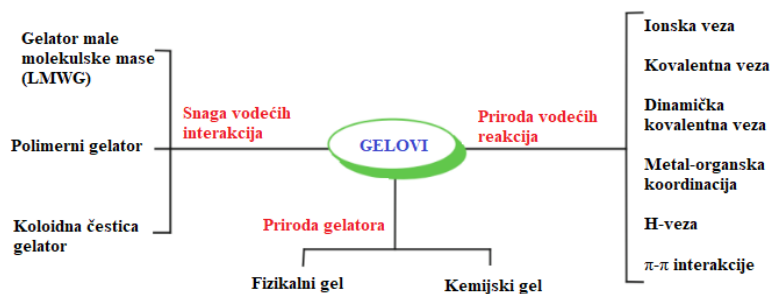
## 2. Supramolekulski gelovi

Supramolekulski gelovi sastoje se od trodimenzionalne mreže koja nastaje samoudruživanjem molekula. Proces geliranja započinje na nano skali gdje gelator-molekule započinju samoudruživanje u vlaknaste forme putem intermolekulskih nekovalentnih interakcija. Imobilizacijom velikih organskih molekula otapala ili molekula vode sprječavaju njihovo gibanje stvarajući trodimenzionalne mreže pri čemu nastaju viskoelastični reverzibilni materijali poput supramolekularnih gelova (slika 1).<sup>2</sup>



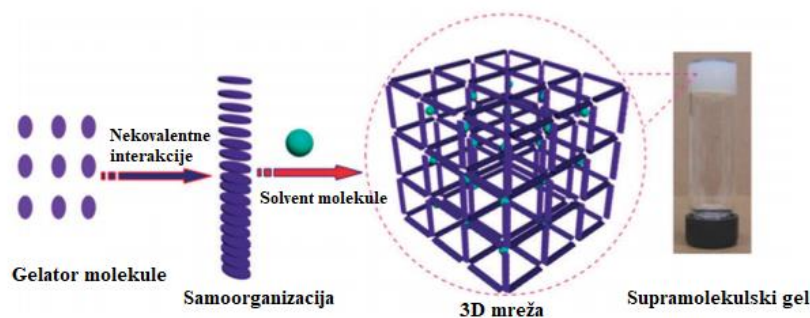
Slika 1. Molekulsko samoudruživanje od otopine do 3D mreže (ilustracija preuzeta i prilagođena literaturnom izvoru)<sup>3</sup>

Glavna komponenta gelova su gelatori (molekule koje geliraju) koji mogu biti male molekule, polimeri, anorganske čestice ili koloidalne čestice (slika 2). Najveći dio, 99% gela je otapalo.<sup>2</sup> Ovisno o otapalu gelovi se dijele na organogelove i hidrogelove.<sup>4</sup>



Slika 2. klasifikacija gelova prema prirodi gelatora, jačini interakcija te prirodi interakcija (ilustracija preuzeta i prilagođena literaturnom izvoru)<sup>2</sup>

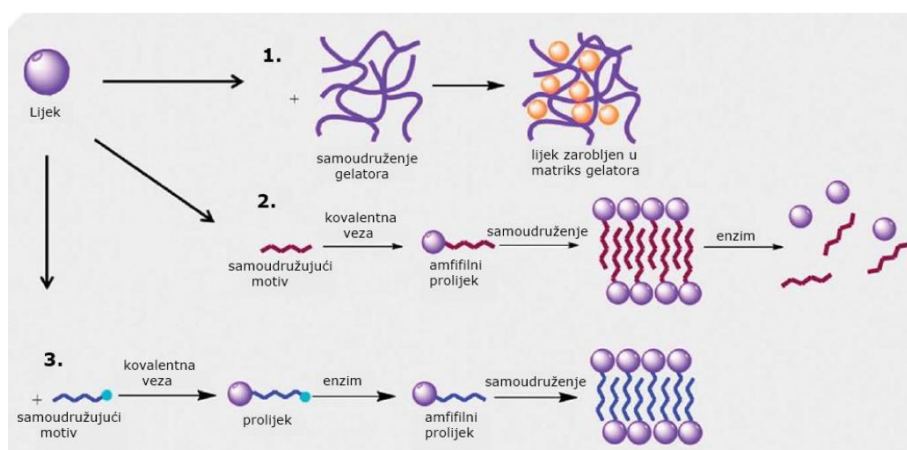
Stvaranje veze najčešće započinje zasićenom otopinom (slika 3).<sup>5</sup>



Slika 3. Stvaranje gela (ilustracija preuzeta i prilagođena literaturnom izvoru) <sup>5</sup>

Jake vodikove veze kao kod uree i amida stvaraju vlaknaste strukture, također, postoji i veliki broj drugih faktora poput  $\pi$ - $\pi$  interakcija, donor-akceptor interakcija, metal koordinacija, solvofobnih sila (hidrofobnih sila za gelove u vodi) te Van der Waalsove interakcije i dr. Strukture izvijanjem i ispreplitanjem stvaraju trodimenzionalne mreže gelova. Supramolekularni gelovi imaju široku primjenu u području inženjerstvo tkiva i zaraštavanja rana, ciljanoj dostavi lijekova, stvaranja matrica, molekularnoj elektronici, sensorima i dr. <sup>6,7</sup>

Velika prednost supramolekularnih gelova je njihova reverzibilnost što uvjetuje njihova mrežasta struktura. Reverzibilnost se kontrolira vanjskim stimulansima poput pH, temperature, ioni, mehanički stres). Reverzibilnost proširuje mogućnost uporabe supramolekularnih gelova u regenerativnoj medicini, ciljanoj dostavi lijekova (slika 4), senzori, kozmetika, hrana i dr. <sup>8</sup>



Slika 4. Tipovi sustava za ciljano dostavu lijekova: A- supramolekularni gelovi, B- kovalentno vezanje na nosače sa enzimskim otpuštanjem, C- kovalentno vezanje na intermedijarne prolijekove i enzimski inducirano samoudruživanje (ilustracija preuzeta i prilagođena literaturnom izvoru) <sup>9</sup>

Supramolekularni gelovi se najčešće dobivaju zagrijavanjem gelatora u pripadajućem otapalu te hlađenjem smjese na sobnu temperaturu. Hlađenjem smjese molekule se kondenziraju te su moguća tri ishoda:

- 1) Kristalizacija – uređena agregacija gdje nastaju kristali
- 2) Nasumična agregacija gdje se dobiva amorfnu precipitatu
- 3) Mješavina 1) i 2) gdje se dobije gel

Proučavanje gelova na mikroskopskoj razini provodi se tehnikama SEM, TEM te AFM kojima se promatra morfologija gelova dok se pomoću termalnih i mehaničkih studija objašnjavaju interakcije između struktura. Supramolekulski gelovi proučavaju se i XRD (X-ray diffraction), X-ray scattering (SANS, SAXS) tehnikama.<sup>10</sup>

### 1.1. Organogelovi

Organogelovi su gelovi koji se sastoje od gelatora te organskog otapala ili ulja imobiliziranog u trodimenzionalnu strukturu. Organogelovi proučavaju se najviše kao platforme za dostavu lijekova i cjepiva transdermalno, oralno, oftamološki i parentalno. Unatoč dobrim svojstvima za dostavu lijekova nedostatak je u biokompatibilnosti takvih sustava zbog toksičnosti organskih otapala. Novija istraživanja organogelova pokazuju pozitivne rezultate korištenjem biokompatibilnijih i biorazgradivih organskih otapala i organogelatora (ekstrahiranih iz krvi insekata) koji su se pokazali farmaceutski i ekološki prihvatljiviji.<sup>11</sup>

### 2.1. Hidrogelovi

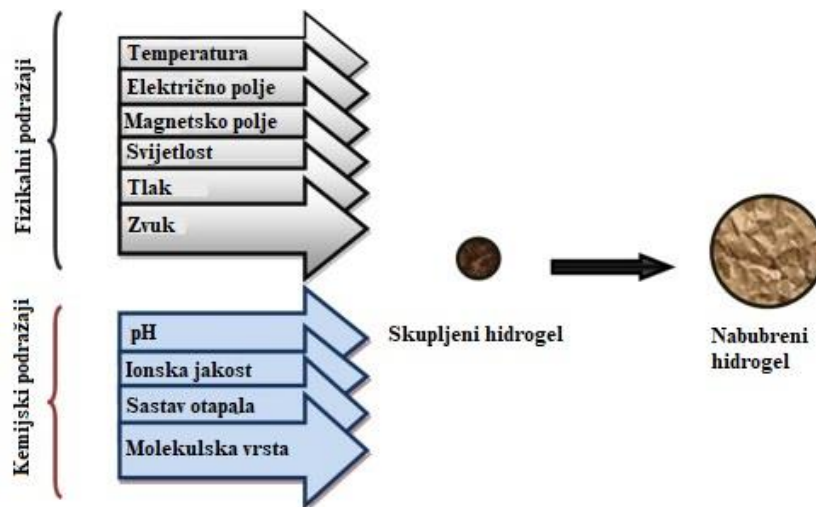
Hidrogelovi su gelovi koji se sastoje od gelatora te vode koja je imobilizirana u trodimenzionalnu strukturu polimernih lanaca. Svojstvo hidrogelova da apsorbiraju vodu potječe od hidrofilnih funkcionalnih skupina najčešće imobiliziranih na polimerne lance. Posljednjih godina proučavaju se sintetički hidrogelovi zbog njihove dulje postojanosti, većeg kapaciteta za imobiliziranje vode te čvrstoće gela. Sintetički polimeri imaju većinom definiranu strukturu što omogućuje modifikaciju kako bi se postigla bolja razgradnja i funkcionalnost. Hidrogelovi se mogu sintetizirati na različite načine poput jednostupanjskih polimerizacija i paralelnog stvaranja mreže cross-linkanjem multifunkcionalnih monomera. Ovisno o željenim svojstvima hidrogelovi mogu biti biorazgradivi, mehanički čvršći te imati

kemijsku i biološku osjetljivost na vanjske podražaje.<sup>12</sup> Hidrogelovi se mogu podijeliti ovisno o izvoru na prirodne i sintetičke gelove.<sup>13</sup>

Druga podjela je ovisno o sastavu polimera<sup>12</sup>:

- 1) Homopolimerni hidrogelovi – polimerna mreža sastoji se od samo jedne vrste monomerne jedinice
- 2) Kopolimerni – polimerna mreža sastoji se od dva ili više različitih monomernih jedinica sa bar jednom hidrofilnom komponentom
- 3) Multipolimerni interpenetrirajući polimerni hidrogel (IPN) – građen je od dvije zasebne cross-linkane sintetičke i/ili prirodne polimerne komponente spojene u mrežu

Hidrogelovi imaju reverzibilno svojstvo da bubre ili se skupljaju u prisutnosti vode. Hidrogelovi se mogu dizajnirati da bubre ili se skupljaju u ovisnosti o vanjskim uvjetima. Vanjski uvjeti mogu biti fizikalni (temperatura, električno polje, svjetlost, tlak, zvuk) ili kemijski (pH, otapalo, ionska jakost, molekulska vrsta) (slika 5).<sup>14</sup>

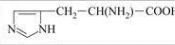

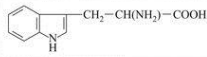


Slika 4. Vanjski podražaji koji utječu na bubrenje/skupljanje hidrogelova (ilustracija preuzeta i prilagođena literaturnom izvoru)<sup>14</sup>

Hidrogelovi imaju široku primjenu u higijenskim proizvodima, agrikulturi, ciljanoj dostavi lijekova, proizvodnji umjetnog snijega, aditivima za hranu, farmaceutskim proizvodima, biomedicini, inženjerstvu tkiva i regenerativnoj medicini, dijagnostici, biosenzorima i dr.<sup>12</sup>

### 3. Aminokiseline

Aminokiseline su skupina vrlo važnih biomolekula koje su građene od aminoskupine ( $-\text{NH}_3^+$ ) i karboksilne skupine ( $-\text{COOH}$ ). Većina aminokiselina su  $\alpha$ -aminokiseline. Sve  $\alpha$ -aminokiseline (osim glicina) imaju četiri različita supstituenta na  $\alpha$ -C atomu zbog čega spadaju u kiralne molekule. Kiralnost je svojstvo molekule da nema nikakvu ravninu simetrije. Većina aminokiselina iz prirode imaju L konfiguraciju, dok su pripadajući stereoizomeri D konfiguracije. Iako je otkriveno i sintetizirano stotinu različitih aminokiselina, 20 aminokiselina je izdvojeno kao najčešće aminokiseline (slika 5).<sup>15</sup>

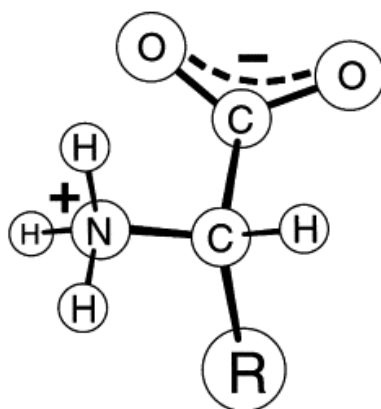
PROTEOGENE AMINOKISELINE		
Ime	Kratice	Formula
alanin	Ala	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
arginin*	Arg	$\text{HN}=\text{C}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
asparagin	Asn	$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
asparaginska kiselina	Asp	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
cistein	Cys	$\text{HS}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
fenilalanin*	Phe	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
glicin	Gly	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
glutamin	Gln	$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
glutaminska kiselina	Glu	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
histidin*	His	
izoleucin*	Ile	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
leucin*	Leu	$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
lizin*	Lys	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
metionin*	Met	$\text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
prolin	Pro	
serin	Ser	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
tirozin	Tyr	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
treonin*	Thr	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$
triptofan*	Trp	
valin*	Val	$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$

\*zvezdica označuje bitnu aminokiselinu

Slika 5. 20 aminokiselina koje se najčešće pojavljuju<sup>16</sup>

Otapanjem aminokiseline u vodenoj otopini pri neutralnom pH dolazi do deprotoniranja karboksilne skupine dok se aminoskupina protonira. Zbog tog svojstva svaka aminokiselina je dipolarni ion odnosno zwitterion (slika 6).<sup>17</sup>





Slika 6. Aminokiselina u otopini kao Zwitter ion <sup>17</sup>

Veličina, oblik i kemijska svojstva aminokiselina određuju bočne R skupine. Proteini su više povezanih aminokiselina pomoću peptidnih veza između N i C kraja. Savijanje proteina omogućuju hidrofobne bočne skupine. Hidrofobne aminokiseline su fenilalanin (Phe), metionin (Met), izoleucin (Ile), leucin (Leu) i valin (Val). <sup>17</sup>

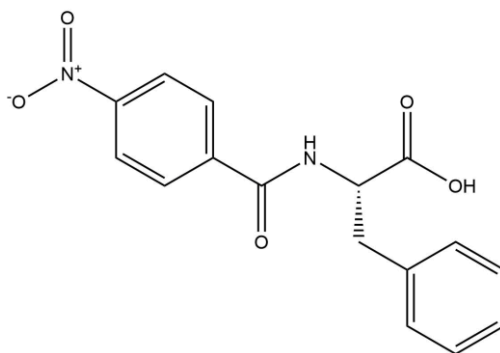
### 3.1. Aminokiselinski gelovi

Supramolekulski hidrogelovi dobiveni iz zaštićenih aminokiselina ili kratkih peptida sve više postaju popularni biomaterijali zbog svoje jednostavne i jeftine proizvodnje kao i zbog kompatibilnosti sa biološkim sustavima. <sup>18</sup> Jedini zabilježen sustav jedne aminokiseline sa gelirajućim svojstvima je fenilalanin (Phe) zbog aromatične strukture i hidrofobne prirode. <sup>19</sup> Fenilalanin u vodi prvotno stvara polimorfne sustave građene od kristala te gel faze. <sup>20</sup> U vodenim otopinama aromatske interakcije i vodikove veze imaju glavnu ulogu u samoorganizaciji low molecular weight gels (LMWG) kao i njihovih derivata i polimera. <sup>21</sup> Hidrogeliranje molekula poput aminokiselina može se poboljšati rigidnim i aromatskim N-zaštitnim skupinama koje smanjuju topljivost u vodenim otopinama i potiču hidrofobne interakcije koje izazivaju samoudruživanje. Do danas opisane su razne mogućnosti zaštitnih skupina od čega je fluorenilmetiloksikarbonil (Fmoc) najčešće upotrebljavana, koju prati naftalen. <sup>22</sup>

Mali peptidni hidrogelovi nalaze svoju primjenu u dostavi lijekova te bioaktivnim materijalima poput materijala za liječenje opekotina ili kod dijabetičara. Kraći peptidi lakši su za sintetizirati što smanjuje troškove sinteze i povećava mogućnost scale-upa. <sup>23</sup>

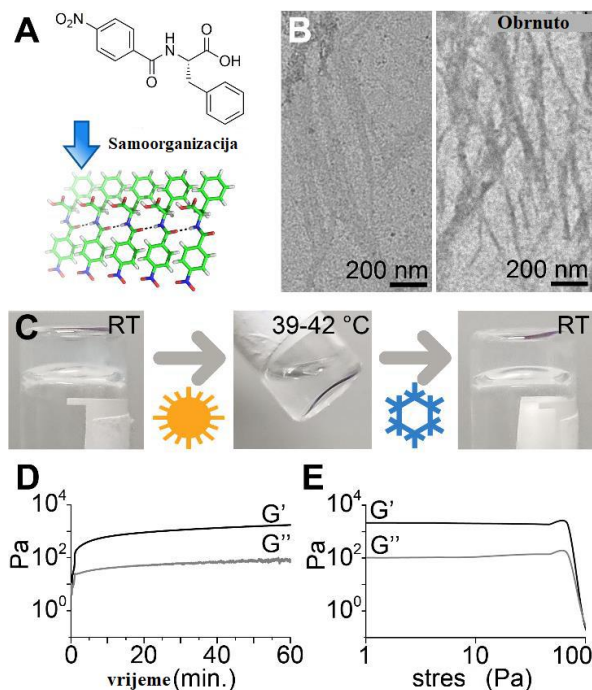
### 3.1.1. N-(4-nitrobenzoil)-fenilalanin hidrogel

Garcia i suradnici<sup>24</sup> opisuju sposobnost samoorganizacije N-(4-nitrobenzoil)-fenilalanina (slika 7) u nanostrukturni hidrogel u fosfatnom puferu (slika 8A) . Minimalna koncentracija geliranja (MKG) je 20mM. Morfološka struktura gela snimana je TEM metodom (Slika 8B) koja pokazuje tanka vlakna debljine  $5 \pm 1.1$  nm. Hidrogel pokazuje termoreverzibilna svojstva odnosno gel-sol prijelaz u rasponu temperature 39-42°C (slika 8C) što proširuje njegovu primjenu kao terapeutik. <sup>24</sup> Hlađenjem gela na sobnu temperaturu gel se formira unutar 10 minuta. Povećanjem koncentracije gelatora na 30mM povećava se i temperatura gel-sol tranzicija na 54-57°C čime su potvrdili da koncentracija gelatora utječe na temperaturu gel-sol prijelaza. Oscilatorna reometrija potvrđuje brzo stvaranje gela s postizanjem platoa kroz 1 sat (slika 8D).



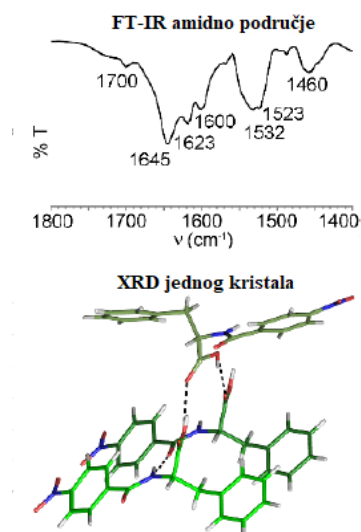
Slika 7. Struktura N-(4-nitrobenzoil)-fenilalanin

N-(4-nitrobenzoil)-Fenilalanin pokazuje otpor na mehanički stres, sa linearnim viskoelastičnim režimom do 40 Pa dok se prijelaz gel-sol odvija na 100 Pa (slika 8E).



Slika 8. A) *N*-(4-nitrobenzoil)-Fenilalanin samoorganizacija u paralelne strukture povezane vodikovim vezama. B) TEM prikaz vlakana debljine 5 nm, prikazanih i u termoreverzibilnom gelu (desno). C) Transparentan gel i termoreverzibilan u fiziološkim uvjetima. D-E) Oscilacijsko reometrijsko vrijeme (D) i stres (E) pokazuje brzo geliranje s platoon unutar 1 sat te velikom otpornošću do oko 100 Pa (ilustracija preuzeta i prilagođena literaturnom izvoru)<sup>24</sup>

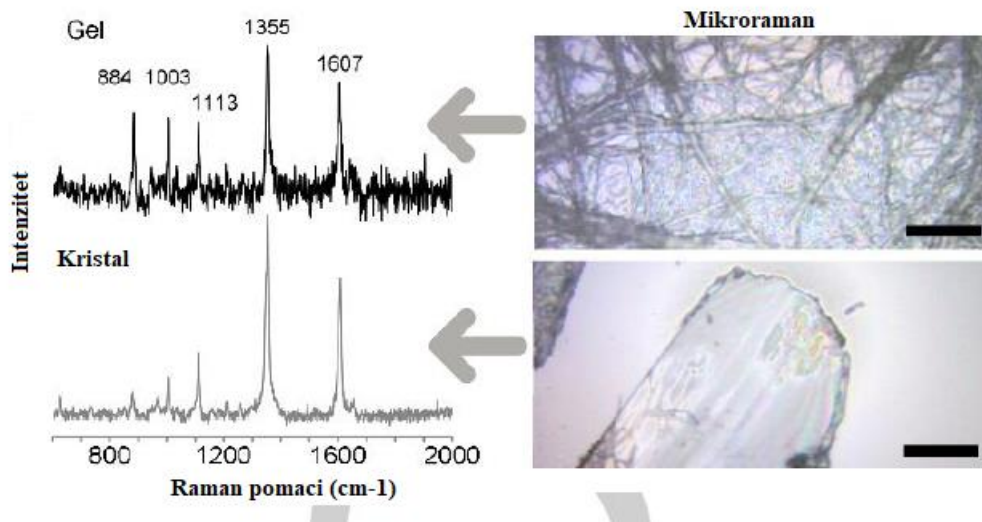
Sekundarna struktura može se analizirati pomoću nekoliko tehnika poput cirkularnog dikroizma (CD), Fourierovom-transformiranom infracrvenom spektroskopijom (FT-IR) i Tioflavin T fluorescencijom. Amidno područje u FT-IR spektru dokazuje sekundarnu strukturu uzrokovanu mrežom vodikovih veza u spojevima koji imaju najmanje jednu amidnu skupinu koja se može koristiti kao peptidni model.<sup>25</sup> Najizraženiji pik vidljiv je na  $1645\text{ cm}^{-1}$  koji pripada neuređenim strukturama. Mali pik na  $1700\text{ cm}^{-1}$  se može pripisati protoniranoj -COOH skupini.<sup>26</sup> Signal na  $1600\text{ cm}^{-1}$  pripisan je fenilnoj skupini u gelovima, te je prisutan i u *N*-(4-nitrobenzoil)-Fenilalanin u ne-geliranoj formi, a mogućnost je da pripada aromatskim C=C rastezanjima. Pik na  $1460\text{ cm}^{-1}$  je pik koji pripada samoorganizaciji molekula i raste što je veća prisutnost samoorganizacije (slika 9).



Slika 9. FT-IR spektar gela (gore), XRD struktura jednog kristala sa vodikovim vezama (isprekidane linije) (dolje) (ilustracija preuzeta i prilagođena literaturnom izvoru)<sup>24</sup>

XRD analiza kristalne strukture potvrđuje prisutnost vodikove veze između amidnih skupina susjednih molekula. Dvije glavne hidrofobne interakcije vidljive su u kristalnoj strukturi:  $\pi$ - $\pi$  interakcija između fenilnog prstena i nitrofenilnog prstena 4.7 Å i CH- $\pi$  interakcija između dva fenilna prstena na udaljenosti 3.1 Å.

Generalno je prihvaćeno da su hidrogelovi kinetički proizvodi, dok su kristali termodinamički proizvodi.<sup>27</sup> Garcia i suradnici<sup>24</sup> su usporedili uređenosti kristalne strukture i hidrogela mikroRamanovom analizom (slika 10). U oba spektra dominiraju isti pikovi, gdje su najdominantniji pikovi na 1355  $\text{cm}^{-1}$  (nitro skupina), 1607  $\text{cm}^{-1}$  (C-C veze aromatskog prstena). Signal na 1003  $\text{cm}^{-1}$  pripada aromatskom prstenu, najčešće prisutan kod fenilnih derivata. Signal na 1113  $\text{cm}^{-1}$  nije prisutan u Fenilalanin spektru, dok je prisutan za 4-nitrobenzoil skupinu. Signal na 884  $\text{cm}^{-1}$  ne postoji u spektru 4-nitrobenzoil klorida dok se nederivatizirani Fenilalanin se može vidjeti kao slabi signal u peptidima koji sadrže Fenilalanin te aminokiselinskim N-benzoil derivatima.<sup>28</sup> Najveće razlike u Ramanu gela i kristala su u intenzitetu signala gdje je puno jači u kristalu. Nisu zamijećeni nikakvi pomaci što bi iniciralo da je došlo do različitih nekovalentnih interakcija.



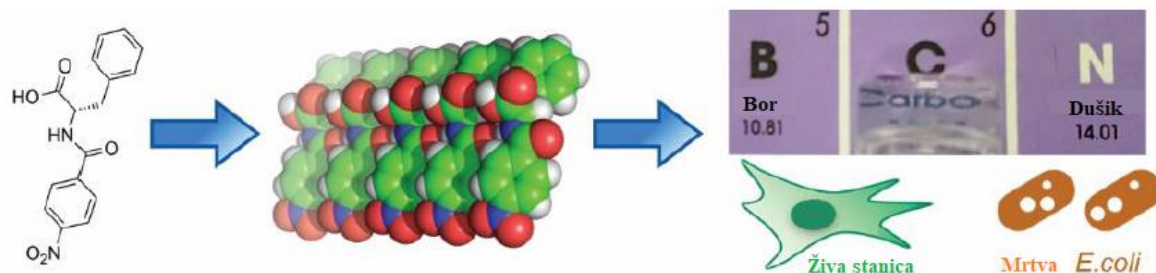
Slika 10. MikroRamanova analiza gela i kristalne strukture (ilustracija preuzeta i prilagođena literaturnom izvoru)<sup>24</sup>

U neutralnom pH kod gelova je moguće da dođe do nepredvidivog protoniranja karboksilne kiseline, samo ako je vidljiv pKa pomak karboksilne skupine, prilikom samoorganizacije. Ovaj fenomen je opisan za proteine i peptide prilikom samoorganizacije u hidrofobnim uvjetima, te za peptidne derivate gelatore u samoorganiziranom stanju.<sup>29</sup>

Garcia i suradnici<sup>24</sup> su potvrdili pH titracijama da povećanjem koncentracije gelatora raste pKa za slučaj N-(4-nitrobenzoil)-Fenilalanin od 3.5 za 5 mM do 4.3 za 12.5 mM. Prilikom prelaska granice topljivosti heterogeni sustav vodi do nestabilnih pH očitavanja i šumova. Titracije su provedene i sa razrijeđenom NaOH otopinom u fosfatnom puferu te su dobiveni pKa pomaci do 6.8. Dosad zabilježeni slučajevi pKa pomaka za karboksilnu skupinu u N-zaštićenom peptidnom gelatoru rijetko prelaze pKa 6, zbog čega zaključuju da do formiranja hidrogelova dolazi pri kiselom pH.<sup>29-31</sup>

Garcia i suradnici<sup>24</sup> su potvrdili spektroskopskim metodama da hidrogel ima slična svojstva intermolekularnog pakiranja sa kristaliničnim stanjem. Kristali također mogu nastati iz hidrogela kroz nekoliko tjedana, što potvrđuje hipotezu da čine termodinamički i kinetički produkt. Također, FT-IR i fluorescencijski podaci sugeriraju da hidrogel ima nešto više neuređene strukture u usporedbi s kristalom. Garcia i suradnici<sup>24</sup> objašnjavaju da hidrogel sadrži protonirane i neprotonirane karboksilne skupine, gdje kod neprotoniranih su molekule vode povezne komponente. Prilikom kristalizacije tada molekule vode daju stabilniju mrežu vodikovih veza zbog uključivanja protona COOH skupine što rezultira strukturom sa slike 9 (dolje).

N-(4-nitrobenzoil)-Fenilalanin pokazuje i dobru antimikrobnu aktivnost, vrlo sličnu sulfonamidima koji se koriste za liječenje *S.aureus*, *E.coli* and *S.enteritidis*.<sup>32</sup> Ispitana je i intraperitonealnim injektiranjem u miševе gdje su dobiveni rezultati da je LD50 6g/kg tijekom 7 dana. Garcia i suradnici<sup>24</sup> su zaključili da bi supramolekularni hidrogel s takvim svojstvima mogao biti dobar kandidat za liječenje rana. Vodeći se tom idejom ispitali su održivost za određene tipove stanica koje su uzgajane na hidrogelu poput fibroblasta i keratinocita. Antibakterijski efekt je povezan sa količinom N-(4-nitrobenzoila)-Fenilalanin koji se ispušta iz gela. Ta činjenica potvrđena je opažanjem Fmoc-Fenilalanin koji također posjeduje antibakterijsku aktivnost u gel stanju i u otopinama zahvaljujući otpuštanju topljive molekule (iz gela) koja posjeduje surfaktantsko ponašanje. Djeluje tako da izmjenjuje membransku permeabilnost i čvrstoću što vodi k smrti bakterije (slika 11).<sup>33</sup>



Slika 11. N-(4-nitrobenzoil)-Fenilalanin samoorganizira se u transparentan hidrogel koji je termoreverzibilan u rasponu temperature 39° - 42°C. Hidrogel ima dobra antimikrobna svojstva u borbi protiv *E.coli*, dok održava postojanost zdravih stanica (ilustracija preuzeta i prilagođena literaturnom izvoru)<sup>24</sup>

## 4. Zaključak

Supramolekularni gelovi sve se više proučavaju zbog njihove mogućnosti biranja sastavnih komponenata, male toksičnosti te jednostavne sinteze. U ovom radu prvenstveno se opisuje samoorganizacija aminokiselinskog derivata N-(4-nitrobenzoil)-Fenilalanin u hidrogel. Takav hidrogel okarakteriziran je pomoću nekoliko spektroskopskih tehnika, te XRD i mikroskopski. pKa pomaci u samorganiziranom stanju odgovaraju prisustvu protonirane karboksilne skupine što je vidljivo na XRD podacima. Vrlo važno je istaknuti da hidrogel pokazuje dobru antimikrobnu aktivnost za *E.Coli*, što omogućuje visoku održivost fibroblasta i keranocita. Obzirom da gel-sol prijelazi mogu se događati u fiziološki prihvatljivim uvjetima od 39°- 42°C antimikrobna aktivnost je pritom održana komponentom u otopini. Ovakva svojstva komponente otvaraju mogućnosti razvoju antimikrobnih hidrogelova za liječenje rana.

## 5. Literatura

- (1) Gokel, G. W.; Barbour, L.; Atwood, J. L. *Comprehensive Supramolecular Chemistry II*; Elsevier Science, 2017.
- (2) Zhang, J.; Hu, Y.; Li, Y. *Gel Chemistry: Interactions, Structures and Properties*; Springer Singapore, 2018.
- (3) Triboni, E. R.; Moraes, T. B. F.; Politi, M. J. **2019**, 35-69.
- (4) Shapiro, Y. E. *Progress in Polymer Science* **2011**, *36*, 1184-1253.
- (5) Yu, G.; Yan, X.; Han, C.; Huang, F. *Chemical Society reviews* **2013**, *42*, 6697-6722.
- (6) Weiss, R. G.; Terech, P.; Springer: 2006.
- (7) Dastidar, P. *Chemical Society reviews* **2008**, *37*, 2699-2715.
- (8) Hirst, A. R.; Escuder, B.; Miravet, J. F.; Smith, D. K. *Angewandte Chemie* **2008**, *47*, 8002-8018.
- (9) Skilling, K. J.; Citossi, F.; Bradshaw, T. D.; Ashford, M.; Kellam, B.; Marlow, M. *Soft matter* **2014**, *10*, 237-256.
- (10) Sangeetha, N. M.; Maitra, U. *Chemical Society reviews* **2005**, *34*, 821-836.
- (11) Esposito, C. L.; Kirilov, P.; Roullin, V. G. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society* **2018**, *271*, 1-20.
- (12) Ahmed, E. M. *Journal of advanced research* **2015**, *6*, 105-121.
- (13) Zhao, W.; Jin, X.; Cong, Y.; Liu, Y.; Fu, J. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* **2013**, *88*, 327-339.
- (14) Shin, J.; Braun, P. V.; Lee, W. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2010**, *150*, 183-190.
- (15) Maloy, S. R.; Hughes, K. **2013**.
- (16) Krleža, L. z. M. <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=2289> (accessed 30.6.2020)
- (17) Sharer, J. D. **2014**, 136-147.
- (18) Sequeira, M. A.; Herrera, M. G.; Doderio, V. I. *Physical chemistry chemical physics : PCCP* **2019**, *21*, 11916-11923.
- (19) Bera, S.; Mondal, S.; Rencus-Lazar, S.; Gazit, E. *Accounts of chemical research* **2018**, *51*, 2187-2197.
- (20) Hsu, W.-P.; Koo, K.-K.; Myerson, A. S. *Chemical Engineering Communications* **2010**, *189*, 1079-1090.
- (21) Otter, R.; Henke, N. A.; Berac, C.; Bauer, T.; Barz, M.; Seiffert, S.; Besenius, P. *Macromolecular rapid communications* **2018**, *39*, e1800459.
- (22) Singh, V.; Snigdha, K.; Singh, C.; Sinha, N.; Thakur, A. K. *Soft matter* **2015**, *11*, 5353-5364.
- (23) Carrejo, N. C.; Moore, A. N.; Lopez Silva, T. L.; Leach, D. G.; Li, I. C.; Walker, D. R.; Hartgerink, J. D. *ACS biomaterials science & engineering* **2018**, *4*, 1386-1396.
- (24) Garcia, A. M.; Lavendomme, R.; Kralj, S.; Kurbasic, M.; Bellotto, O.; Cringoli, M. C.; Semeraro, S.; Bandiera, A.; De Zorzi, R.; Marchesan, S. *Chemistry* **2020**, *26*, 1880-1886.
- (25) Zhao, J.; Wang, J. *The journal of physical chemistry. B* **2016**, *120*, 9590-9598.
- (26) Mesu, J. G.; Visser, T.; Beale, A. M.; Soulimani, F.; Weckhuysen, B. M. *Chemistry - A European Journal* **2011**, *17*, 3312-3312.
- (27) Wang, J.; Liu, K.; Xing, R.; Yan, X. *Chemical Society reviews* **2016**, *45*, 5589-5604.
- (28) Angus, R. H.; Carey, P. R.; Lee, H.; Storer, A. C.; Varughese, K. I. *Canadian Journal of Chemistry* **1985**, *63*, 2169-2175.
- (29) Cross, E. R.; Adams, D. J. *Soft matter* **2019**, *15*, 1522-1528.



- (30) Tena-Solsona, M.; Nanda, J.; Diaz-Oltra, S.; Chotera, A.; Ashkenasy, G.; Escuder, B. *Chemistry* **2016**, *22*, 6687-6694.
- (31) Chen, L.; Revel, S.; Morris, K.; L, C. S.; Adams, D. J. *Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids* **2010**, *26*, 13466-13471.
- (32) Seo, J.; Hoffmann, W.; Warnke, S.; Huang, X.; Gewinner, S.; Schollkopf, W.; Bowers, M. T.; von Helden, G.; Pagel, K. *Nature chemistry* **2017**, *9*, 39-44.
- (33) Gahane, A. Y.; Ranjan, P.; Singh, V.; Sharma, R. K.; Sinha, N.; Sharma, M.; Chaudhry, R.; Thakur, A. K. *Soft matter* **2018**, *14*, 2234-2244.